

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Surdez induzida por exposição sonora

Marta Silva Lopes Seguro Sanches

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Surdez induzida por exposição sonora

Marta Silva Lopes Seguro Sanches

Orientado por:

Doutor Marco Simão

Maio'2019

Resumo

A perda auditiva por exposição sonora é a segunda forma mais comum de défice auditivo neuro-sensorial, sendo comum em contexto ocupacional e também ao nível do lazer. O impacto que tem na nossa qualidade de vida não é imediato, mas tem uma grande repercussão na nossa saúde a longo prazo, e não apenas ao nível da audição.

Nos últimos anos tem-se constatado que o elemento mais vulnerável à exposição excessiva será a sinapse entre as células ciliadas e o nervo coclear, e que o dano (associado à excitotoxicidade por glutamato) sofrido terá um início ainda mais precoce e insidioso, não detectado no audiograma excepto quando já existe um grau elevado de audição comprometida. Este será selectivo a um grupo restrito de fibras importantes na discriminação de discurso em ambientes ruidoso, ao qual esta entidade está clinicamente associada. Mesmo quando as exposições revelam apenas alterações transitórias no audiograma, pode já ter havido dano neuronal irreversível.

Por outro lado, o efeito do som pode ser facilmente exponenciado por outros factores, como substâncias químicas, seja em contexto ocupacional ou por fármacos.

Não existe tratamento eficaz. Poucos fármacos possuem estudos em humanos, e revelam eficácia ou protecção bastante limitada. A atenção tem sido virada para o uso de células estaminais e neurotrofinas, que têm demonstrado resultados promissores, ainda que apenas em ratos. Actualmente, a medida mais eficaz passa pela prevenção e sensibilização da população para a protecção contra a exposição excessiva.

Palavras-chave: perda auditiva por exposição sonora; sinaptopatia coclear; ototoxicidade; prevenção; tratamento.

Abstract

Noise-induced hearing loss is the second most common auditive neurosensorial deficit, being easily found both in occupational and recreational settings. Its impact in our lives is not immediate, but its repercussions on the long run can be heavy, and not only regarding our hearing.

Recently, it has been noted that the most vulnerable element to excessive sound exposure are not the hair cells, but their synaptic connection with the cochlear nerve. The setting of the damage (which has been associated with glutamate excitotoxicity) is insidious and believed to occur earlier than previously thought. Such effects are only picked out on an audiogram when the hearing is severely compromised. Research indicates that the damage is selective towards a restricted group of nerve fibers essential to speech discrimination in noisy environments, which is compromised in people with this disorder. Nerve damage can exist even when the audiogram only reveals transitory threshold shifts.

Moreover, the deleterious effect of sound exposure can be furthered by another ototoxic substances, such as chemicals used in occupational settings and medications.

So far, there is no treatment. A limited number of drugs have been studied in humans and reveal limited effectiveness or grant restricted protection. Lately, attention has been brought upon the use of stem cells and neurotrophins, which have exhibited promising results, albeit only in studies conducted in mice. Currently, prevention and awareness raising remain the cornerstone in the struggle against the consequences of noise-induced hearing loss.

Keywords: noise-induced hearing loss; cochlear synaptopathy; ototoxicity; prevention; treatment.

Índice

Introdução	6
Mecanismos fisiopatológicos	8
Relevância do diagnóstico precoce na prevenção – <i>Hidden Hearing Loss</i>	12
Relação entre o som e substâncias ototóxicas	15
Prevenção e tratamento	19
Medidas não farmacológicas	19
Medidas farmacológicas	20
Conclusão	25
Agradecimentos	27
Bibliografia	28

Introdução

A presença de som em quantidade excessiva na nossa sociedade constitui uma crescente preocupação; no entanto, é algo que é transversal a várias vertentes do nosso dia-a-dia: não só a nível ocupacional, como também a nível ambiental (especialmente em zonas urbanas) e, cada vez mais, a nível recreacional.

O som é, talvez, o risco mais comum tanto a nível ocupacional como ambiental. A surdez causada por exposição é virtualmente evitável. Após a presbiacusia, é a segunda forma mais comum de défice auditivo neuro-sensorial. Começa por afectar as frequências mais elevadas (entre 3000 a 6000 Hz) e tem um desenvolvimento insidioso [1]. No entanto, tanto pode ser causado por uma única exposição a um impulso intenso (por exemplo, armas de fogo), como a diversas, de forma prolongada, de pressões sonoras acima dos 75-85 dB pode estar na base [2].

A perda auditiva por exposição sonora permanece elevada em contexto ocupacional, e a esfera social tem tido também o seu contributo.

Nomeadamente, a Organização Mundial de Saúde estima também que 1,1 mil milhões de jovens estejam em risco de perder a audição devido a práticas auditivas pouco seguras, e que cerca de metade dos jovens entre 12 e 35 anos em países desenvolvidos ou em desenvolvimento estejam expostos a níveis pouco seguros devido a equipamentos pessoais de áudio [3].

Um estudo realizado a nível global calculou que 16% da surdez incapacitante em adultos seja atribuível a exposição ocupacional, sendo o impacto maior nos homens do que nas mulheres, mais evidente nos países em desenvolvimento e em ocupações mais ligadas à produção e ao sector económico, como manufacturação, minas e construção [4].

É também relevante mencionar que é um problema de saúde pública, e que a *Global Burden of Disease 2010* estimou que a 1,3 mil milhões de pessoas sofram de perda auditiva; é considerada a 13^a causa com mais contributo nos YLD (*Years Lived with Disability*) globais.

No entanto, não é apenas ao nível da audição que o som tem o seu impacto na nossa saúde. Tem sido evidenciado que a exposição sonora tem diversos efeitos deletérios, como irritação, distúrbios do sono (causando sonolência diurna), afecta também os outcomes dos pacientes e o desempenho dos profissionais de saúde nos hospitais, tal como conduz ao aumento da incidência de hipertensão e doença cardiovascular, assim como influencia o desempenho cognitivo escolar e diminui a atenção [2]. Nas crianças, põe em causa a capacidade de aprendizagem (inclusivamente a linguagem se ocorrer precocemente), a

motivação, a concentração, e pode provocar ansiedade e comportamentos para chamar a atenção [3].

Isto é algo bastante impactante na qualidade de vida, (especialmente nas pessoas acima dos 65 anos, das quais perto de um terço sofre de perda auditiva incapacitante), uma vez que se não se procurar tratamento acaba por conduzir a isolamento, frustração e solidão por incapacidade de comunicação, assim como a demência e declínio cognitivo precoce nos mais idosos [5]. Os dados apontam inclusivamente para o facto da exposição excessiva ser mais nociva do que o próprio processo de envelhecimento, podendo acelerar ou aumentar a susceptibilidade a este; no entanto, sendo a presbiacusia e a surdez induzida por exposição sonora duas patologias que coexistem frequentemente, é difícil distinguir entre elas [3].

O presente trabalho pretende abordar um problema actual com dimensão global, com impacto relevante na nossa qualidade de vida, através de uma pequena revisão dos mecanismos até agora conhecidos da surdez causada por exposição sonora, e das possíveis estratégias de prevenção e tratamento.

Mecanismos fisiopatológicos

A surdez associada a exposição sonora é uma doença complexa, que envolve não só uma componente biológica, tal como a influência de factores genéticos e ambientais. Reflece principalmente os danos causados às estruturas neurosensoriais da cóclea, especialmente as células ciliares, e também os neurónios auditivos primários, [6] por estímulos sonoros excessivos.

O total de exposição sonora a que um indivíduo é exposto pode ser expresso em termos de nível de energia, que depende da pressão sonora do som (em decibéis) e da duração da exposição ao longo do tempo. Por outras palavras, uma exposição a um nível mais elevado de barulho durante uma menor duração de tempo pode levar a um dano coclear semelhante à de uma exposição com menor intensidade de som, mas que ocorre ao longo de mais tempo.

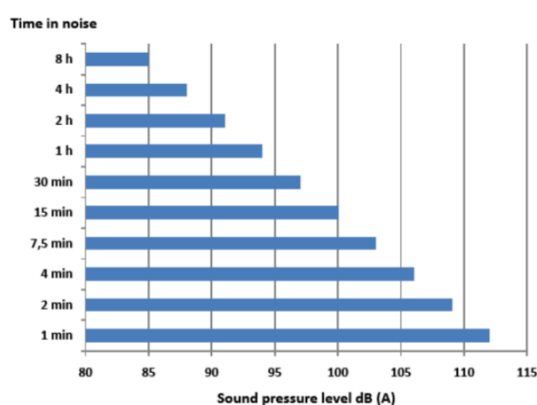


Figure 2. The principle of equal energy. If the permissible noise level of 85 dB is allowed for 8 hours, then the double noise level $85 + 3 \text{ dB} = 88 \text{ dB}$ can be allowed for 4 hours, etc. The principle is described in ISO 1999:1990 (175).

Figura 1 – Princípio de igual energia [7].

A exposição contínua é geralmente referida a perda auditiva por exposição sonora, mas também pode ocorrer trauma após exposição a um impulso mais forte único ou repetido (trauma acústico). Este último é considerado mais prejudicial.

Surdez incapacitante caracteriza-se por uma perda superior a 40dB no ouvido melhor nos adultos, e superior a 30dB nas crianças [8].

Tendo estes conceitos em conta, podemos classificar a perda auditiva em duas categorias, dependendo da intensidade e duração da exposição. A primeira é a atenuação transitória da acuidade auditiva (*Temporary Threshold Shift – TTS*), na qual costuma haver recuperação da audição entre 24 a 48 horas depois; no entanto, alguns estudos feitos com ratos mostram que a ocorrência de TTS em idades jovens, apesar de haver recuperação

completa, acelera a perda auditiva associada à idade [9]. A estimulação de ATP local provocada pelo som activa os canais de P2RX2, que proporcionam redução da sensibilidade, e assim diminuem a sensibilidade a uma perda auditiva permanente. No entanto, em TTS mais extensos (até 50dB) verificou-se a presença de edema das células ciliares, provavelmente por excitotoxicidade de glutamato. Mais, outras evidências sugeriam que a sobrestimulação metabólica podia também contribuir para o fenómeno de TTS, como a produção de espécies reactivas de oxigénio [6].

A sinapse entre a célula ciliada interna e o nervo coclear é essencial à transmissão de informação, e há evidência de que estes neurónios são alvo do som, através do edema dos terminais devido à libertação de glutamato provocada pelo som. Nesta sinapse existem vesículas que contêm glutamato na célula ciliada interna, e receptores tipo AMPA (de glutamato) na terminação coclear [10].

É necessário mencionar que foi demonstrado em estudos em animais que após exposições que causam apenas TTS, existe uma perda aproximada de 50% das sinapses destas regiões cocleares, apesar de não haver perda de células ciliares. Se não houver recuperação destas ligações, eventualmente as células do gânglio espiral degeneram, deixando de haver *input* sensorial [11]. No entanto, se os nossos mecanismos de defesa forem subjugados pelo excesso de dano, morte celular acaba por ocorrer, tendo consequências permanentes.

É de realçar que cada vez mais se tem vindo a aperceber que o elemento mais vulnerável no ouvido interno no contexto de surdez por exposição sonora e associada à idade não são as células sensoriais, mas sim as sinapses com os terminais dos nervos cocleares [12] [13], o que contraria a ideia (dogmática) de que a degeneração nervosa coclear era apenas secundária à morte das células ciliares. Tem sido demonstrado que as sinapses cocleares degeneram mesmo quando as células ciliares sobrevivem, e que demora meses a anos até causarem a morte do corpo celular e do axónio central, sugerindo a possibilidade de uma janela terapêutica relativamente longa em que seja viável regenerar os axónios periféricos ou as sinapses [14].

De modo geral, verificou-se que se a frequência mais afectada revelar TTS na ordem dos 40-50dB 24 horas após a exposição, a sinaptopatia coclear provocada permanece; se for menor do que 30dB, não existe evidência de sinaptopatia [15].

O segundo tipo é o *Permanent Threshold Shift (PTS)*, que está associado à perda de células ciliares, particularmente as externas (são responsáveis pela amplificação do movimento da membrana basilar, sendo mais sensíveis do que as internas, responsáveis pela

transdução em sinal eléctrico [11] [16]) ao nível da base da cóclea, dado que os mamíferos não têm a capacidade de regenerar estas células sensoriais. [9] Uma exposição intensa o suficiente pode provocar disrupção mecânica dos estereocílios das células ciliares. Aliás, acima dos 120 dB, uma porção da energia pode ser conduzida através do osso até ao ouvido interno, resultando em dano coclear, mesmo com protecção [17].

Os sintomas de uma possível perda auditiva por exposição sonora podem incluir acufenos transitórios, a sensação de ter os ouvidos ‘cheios’, e dos sons ou o discurso de outras pessoas estar abafado após exposições mais fortes, tendo particular dificuldade em entender o discurso em condições desfavoráveis, como quando existe bastante ruído de fundo. Um dos grandes problemas desta condição é o facto de só ser notada quando a comunicação se encontra já comprometida [18].

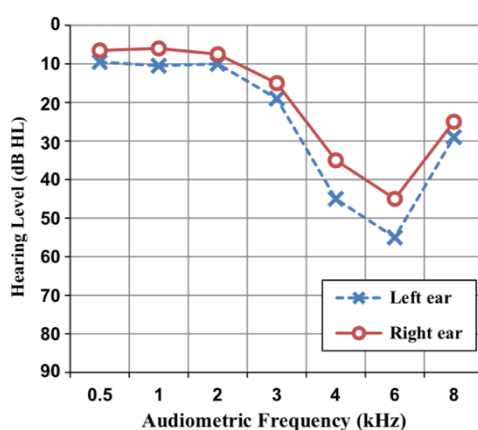


Fig. 1. Typical audiometric pattern of NIHL. (Color version of the figure is available online.)

Figura 2 – Padrão típico observado em audiograma [18].

Este dano insidioso começa por afectar, portanto, as frequências mais elevadas, entre 3 e 6 kHz, criando uma depressão na região correspondente do audiograma representado na figura 1. A prevalência de perda auditiva nestas frequências é mais frequente do que aquela observada em frequências mais baixas que são críticas à nossa capacidade em entender o discurso, o que explica porque é que esta doença só é detectada mais tarde. Gradualmente, com o agravamento da função auditiva, a curva acaba por aplanar. Apesar deste padrão ser tipicamente simétrico e bilateral, a assimetria também é frequente, e muitas vezes manifesta-se primeiro no ouvido esquerdo [18]. A razão ainda não está esclarecida, havendo por vezes associação à própria história da exposição (o ouvido esquerdo pode estar do lado da exposição), mas tem sido sugerida a hipótese do ouvido esquerdo ser mais susceptível do que

o ouvido direito, até porque se tem verificado que os acúfenos têm maior magnitude deste lado [9].

A alteração de 10dB, no limiar numa audiometria aos 2000, 3000 e 4000Hz, é um indicador precoce de perda auditiva permanente, apesar de não ser necessariamente significativo [19]. Para o diagnóstico de surdez induzida por exposição sonora é necessário a audição ao nível das frequências mais elevadas estar afectada, haver história de exposição nociva prolongada e identificação de uma depressão na audiometria ao nível das altas frequências (ou seja, do limiar aos 3, 4 ou 6 kHz estar pelo menos 10 dB aumentado em relação ao dos 1 ou 2 kHz). Esta característica audiométrica não é patognomónica, mas revela uma alta probabilidade da doença, se não houver outra causa subjacente ou diagnóstico [20].

Outro pormenor relevante nesta doença é o facto de se desenvolver mais rapidamente nos primeiros 6 a 10 anos de exposição, ao contrário do que ocorre na surdez relacionada com o envelhecimento [7].

Relevância do diagnóstico precoce na prevenção – *Hidden Hearing Loss*

Alguns estudos demonstraram que a exposição sonora pode causar uma perda selectiva de fibras de alto limiar sem afectar permanentemente a sensibilidade absoluta. Esta neuropatia coclear é descrita como *Hidden Hearing Loss* (“Perda Auditiva Escondida”). Este fenómeno está associado a história de exposição sonora com dificuldades na discriminação de discurso, especialmente em ambientes ruidosos, mesmo sem perdas audiométricas evidentes. Muitas vezes, está associado à presença de acúfenos.

Uma vez que recorrendo a audiometria conseguimos apenas medir os níveis mais baixos de tons puros detectados nas mais variadas frequências, e não a capacidade de analisar o conteúdo sonoro, este exame torna-se obsoleto perante este fenómeno. Estudos feitos em animais com ABR (*Auditory Brainstem Response*), em que se mede a resposta das fibras auditivas, verificou-se que esta era reduzida em níveis de som moderados a elevados, o que sugere que o dano tende a afectar as fibras com alto limiar com SR (*Spontaneous Rate*) moderado a baixo, que se julgam ser essenciais à codificação de vibrações de média e alta anergia em ambientes ruidosos. [16]. As fibras nervosas aferentes são classificadas de acordo com o seu SR, sendo este inversamente proporcional aos seus limiares; ou seja, as fibras de baixo SR (que correspondem a cerca de 40% da população de fibras auditivas) começam a responder a níveis sonoros mais elevados, e mantêm e aumentam os seus níveis de disparo durante um intervalo de decibéis maior do que as de SR elevado. Por outras palavras, as fibras de baixo SR são críticas à nossa compreensão em ambientes ruidosos devido a esta capacidade mais distribuída de resposta, enquanto as de alto SR são altamente sensíveis aos sons mais suaves e são saturadas em contexto de ambientes barulhentos (maiores ritmos de disparo) [21]. O facto das fibras de baixo SR possuírem um menor número de mitocôndrias, importantes para amortecer o efeito do cálcio intracelular, pode contribuir para a sua maior vulnerabilidade [10]. Por outro lado, aparenta haver *downregulation* reversível da expressão dos receptores de glutamato nos terminais periféricos, possivelmente actuando como mecanismo protector [22].

A degeneração periférica pode levar a alterações do circuito neuronal do tronco cerebral e a reorganização cortical, com representação exagerada das regiões cocleares sobreviventes; estas mudanças podem induzir anomalias de percepção, como acúfenos (percepção de sons fantasma, ou zumbidos), hiperacúsia (intolerância a sons de moderada intensidade). Esta não é captada pelo audiograma (medição da acuidade, e não de amplitude; ou seja, determina a sensibilidade de uma pessoa a frequências específicas), porque, aquando da perda de 50% do nervo coclear, e assim, da diminuição em metade da amplitude, pode ser

compensada ao duplicar ritmos de disparo dos neurónios, ou duplicando o número de neurónios que respondem ao estímulo [12]. O que é observado remete para a possibilidade de plasticidade compensatória, no contexto de ganho sináptico a nível central de forma a compensar a perda periférica [10].

Tanto o ABR como o CAP (*Compound Action Potential*) medem os potenciais evocados por som gerados pelos circuitos neuronais nos circuitos auditivos ascendentes, sendo o CAP um exame mais invasivo, apesar de mais sensível (pois o eléctrodo é colocado na janela oval em vez de no couro cabeludo) [12]. No entanto, pode haver até uma perda de 40-50% de sinapses entre as células ciliares internas e os nervos cocleares para estas alterações se tornarem óbvias no ABR como o CAP, e de 80-90% no audiograma. Num estudo feito, observou-se que a perda de elementos sinápticos era praticamente completa 2 horas após a exposição [22].

Um estudo em pessoas com acufenos e um audiograma normal demonstrou que estas apresentavam um ABR com ondas I (geradas pelas fibras auditivas primárias) de amplitude reduzida, mas ondas V (de nível mais central) normais, o que revela um output de sinal vindo da cóclea reduzido, mas com renormalização ao nível do tronco cerebral. Isto sustenta a hipótese de que existe uma plasticidade homeostática subjacente e uma compensação ao nível central em resposta à diminuição do output do nervo periférico das fibras de alto limiar, ou seja, aumento da actividade excitatória e diminuição da inibitória [23].

É importante referir que o facto de ter variabilidade consoante o género e parâmetros do próprio exame, torna o ABR menos preferível. Mais, em alguns estudos, a relação entre a amplitude no ABR e história de exposição sonora ou testes de reconhecimento de palavras com ruído de fundo não foi validada [15]. O uso de ABR em ratos, por oposição em humanos, tem a vantagem de permitir menor variabilidade inter-indivíduos, e dos resultados não serem afectados pela existência de dano nas células ciliares ou disrupção da transdução mecanoeléctrica [10].

Por outro lado, verificou-se que em exposições que resultavam em sinaptopatia coclear, havia défices funcionais supra-limiar, mas com recuperação nas emissões otoacústicas e nos limiares do ABR, sugerindo que tanto as células ciliares como os neurónios de alto SR regressam à função inicial [15].

Os resultados de um outro estudo feito, recorrendo a electrococleografia, sugerem que o rácio SP/AP pode ser útil no diagnóstico precoce, uma vez que observaram uma diferença significativa entre os picos gerados pelas células ciliares (SP – *Summating Potential*) e as dos neurónios cocleares (AP – *Action Potential*), correspondendo a um aumento desta relação em

indivíduos com comportamentos de risco e de associação àqueles com maior irritação e evitação ao som. Mais, havia uma grande correlação entre o rácio SP/AP e os limiares de alta frequência. Verificaram igualmente que a audiometria de alta frequência pode também providenciar algum aviso de dano, em comparação com a audiometria normalmente realizada, e que estas duas técnicas, aliadas a tarefas de reconhecimento de palavras, podem ser úteis num diagnóstico precoce [13].

Resultados recentes num estudo feito em humanos sugere que a capacidade de percepção e alterações de latência da onda V de ABR podem reflectir perda nervosa, sendo mais fidedigno do que a medição de pico e latência de ABR; mais, este é o primeiro estudo que estabelece uma ligação entre alterações comportamentais individuais e resposta auditiva do tronco cerebral com a sinaptopatia coclear, possivelmente tornando este método precioso no diagnóstico [24].

O dano é cumulativo, podendo haver alguma regeneração espontânea e deficiências ao nível da codificação do sinal devido a uma reparação incompleta no restabelecimento de sinapses [21]. Pessoas com audiogramas normais exibem diferentes capacidades de processamento de som supra-limiar; esta é uma dificuldade que pode estar mais dispersa na população do que se julga. A nossa capacidade de analisar o conteúdo do *input* sensorial depende da fidelidade com que a informação é transmitida e, em ambientes ruidosos, está dependente das fibras de baixo SR. Por um lado, apresentar um audiograma com limiares normais dependerá apenas de uma pequena população, mas funcionante, que responda aos estímulos de baixa intensidade. Por outro, a fidelidade que necessitamos para analisar o *input* é maior, e para tal precisamos de mais fibras funcionantes, capazes de analisar sons supra-limiar. A utilização de SSSR (*Subcortical Steady State Response*) pode revelar-se útil, uma vez que possibilita um estudo objectivo, especialmente se a avaliação comportamental não estiver disponível [25].

Relação entre o som e substâncias ototóxicas

Apesar do impacto surdez induzida por exposição sonora ser há já muito tempo reconhecida, não podemos subestimar o efeito das substâncias químicas na audição, sejam fármacos ou ocupacionais.

O sinergismo das co-exposições (neste caso, entre som e químicos) é causa para preocupação, sendo um risco emergente que tem vindo a ser reconhecido nos últimos anos, especialmente quando temos em conta que os efeitos ototóxicos de certas substâncias podem ser agravados pelo som ou aumentar a susceptibilidade a dano causado por este [26].

Podemos definir os efeitos como:

- Aditivos – há uma soma preditiva dos efeitos de várias exposições;
- Sinérgicos – em que o efeito tem uma amplitude maior do que aquela obtida pela soma dos efeitos das várias exposições. [27]

É importante referir que os estudos realizados em condições ocupacionais (por exemplo, indústria) estão limitados pela presença constante de factores confundidores (outras substâncias ototóxicas, tabagismo, consumo de álcool, envelhecimento e exposições fora do local de trabalho), dificuldade em obter histórias de exposição detalhadas e pelo facto de não haver o controlo existente em investigações experimentais.

Se por um lado o som tem repercussões mecânicas e metabólicas nos receptores auditivos periféricos (cóclea, e mais raramente, os circuitos neuronais auditivos), as substâncias químicas afectam o VIII par craniano e o sistema nervoso central através da circulação sanguínea, podendo atingir vários alvos no sistema auditivo: estruturas do ouvido interno ou sistema nervoso. Deste modo, tanto os tóxicos que afectam o sistema coclear ou o vestibular podem ser considerados ototóxicos.

Na maioria dos casos, os cocleotóxicos afectam maioritariamente as células ciliares da cóclea.

Várias substâncias podem ser consideradas ototóxicas, entre elas fármacos usados com frequência pelos profissionais de saúde:

- Os aminoglicosídeos, como a estreptomicina, gentamicina, amicacina, entre outros, são usados com frequência em infecções por bactérias gram-negativas. Através da formação de espécies reactivas de oxigénio, afectam, inicialmente, as frequências mais elevadas, e progressivamente as mais baixas, e podem permanecer durante

vários meses na cóclea, mesmo após a sua descontinuação. Esta permanência pode tornar nocivas exposições sonoras, que à partida seriam inócuas, pelo menos durante 3 meses. Inicialmente, julgava-se que a ototoxicidade se focava principalmente nas células ciliadas internas, mas recentemente tem-se admitido o edema das terminações nervosas como outro mecanismo possível [10].

- Os fármacos anti-neoplásicos, nomeadamente os derivados de platina, como a cisplatina e a carboplatina, induzem a perda de células ciliares na cóclea e do gânglio espiral, e degeneração da *stria vascularis*. O efeito é exacerbado perante exposição a sons moderados a elevados.
- Vários diuréticos de ansa como o ácido etacrínico, furosemida e a bumetanida podem afectar temporariamente a audição durante o tratamento através do distúrbio de concentração iónica da endolinfa e disfunção na *stria vascularis*. Podem inclusivamente facilitar os efeitos tóxicos dos aminoglicosídeos e dos derivados de platina.
- O ácido acetilsalicílico, em altas doses, pode induzir uma alteração temporária no limiar e por vezes acufenos. A recuperação costuma ocorrer 2 a 3 dias após descontinuar. Podem exacerbar os efeitos temporários da exposição sonora, dificultar a discriminação do discurso e em detectar alarmes em ambientes barulhentos.

No entanto, estas substâncias ototóxicas podem também ter uma componente ocupacional. Por exemplo, a exposição crónica a solventes (dentro deste grupo, tolueno e estireno são os mais utilizados na indústria) pode afectar o sistema nervoso central e o ouvido interno, inclusivamente de modo irreversível. Actuam, muito provavelmente, através da desorganização das estruturas membranosas das células ciliares. [26]

De um modo geral, a exposição combinada entre som e solventes pode ter efeitos na audição, mas dependerá sempre das características do ruído e da concentração do solvente. No entanto, não deixa de ser possível que potencie o efeito da exposição sonora mesmo quando esta se encontre abaixo dos níveis permitidos. Os solventes apresentam também a característica de diminuir o efeito protector do reflexo acústico do ouvido médio, uma contracção muscular involuntária que ocorre em resposta a estímulos de alta intensidade e previne a penetração de energias acústicas nocivas. [27]

Apesar de nem todos os estudos concordarem, aparenta pelo menos haver um efeito aditivo entre estes dois factores (outro falam em sinergismo [26]), duplicando o risco de

perda de audição quando associados; fala-se num aumento de vinte vezes do *odds ratio* de perda auditiva se houver associação entre dois solventes ototóxicos como o estireno e o tolueno [28].

Outras substâncias, como os nitrilos, demonstraram, em estudos com ratos, uma potenciação significativa nos danos por exposição sonora, mesmo até quando o som ocorre em níveis mais baixos.

O efeito ototóxico do manganésio demonstrou ser exacerbado e acelerado pela exposição sonora [27].

Crê-se que os asfixiantes (entre eles o monóxido de carbono e os cianetos) actuem através da privação de oxigénio na cóclea, sendo reversível em concentrações baixas; no entanto, têm a capacidade de potenciar perda auditiva permanentemente. Um estudo feito em trabalhadores expostos durante mais de uma década a monóxido de carbono revelou aumento significativo dos níveis do limiar em frequências elevadas, e que esta era mais pronunciada consoante a exposição fosse mais prolongada [26]. A perda auditiva induzida pelo som era recuperável, mas a causada pela combinação não; possivelmente devido a redução da capacidade de reparar o dano causado. [27]

O chumbo e o mercúrio são conhecidos por serem nocivos ao sistema nervoso, com efeitos que se estendem também ao aparelho auditivo [26]. No entanto, não existem estudos que comprovem que haja potenciação quando associados ao som [7].

Outros compostos metálicos, como o germânio e compostos com estanho demonstraram também propriedades ototóxicas [29].

Verificou-se que fumadores têm maior risco de desenvolver perda auditiva associada a altas frequências do que os não-fumadores quando expostos a condições sonoras semelhantes, e que esta interacção aparenta ser aditiva. No entanto, o estudo em questão não conseguiu estabelecer uma relação entre a carga tabágica e a perda auditiva, apesar de aludir a outros em que tal aconteceu [30] [31]. Estudos epidemiológicos revelaram que os fumadores têm risco aumentado de surdez por exposição sonora e alguns estudos estimam que este seja um efeito aditivo. Outros apontam para um efeito sinérgico entre o envelhecimento, exposição ao fumo e ao som, consistente com interacção biológica [27] [32].

Table 2. Examples of substances confirmed to be ototoxic (36, 37, 253, 335, 338).

<i>Class of medicinal drug</i>	<i>Examples</i>
Aminoglycoside antibiotics	Streptomycin, dihydrostreptomycin, neomycin, amikacin, gentamicin, kanamycin, tobramycin, netilmicin, sisomicin
Other antibiotics	Erythromycin, minocyclin
Chemotherapeutics	Cisplatin, carboplatin, mechloroethamine, vincristine, bleomycin, nitrogen mustard, vinblastine
Diuretics	Ethacrynic acid, furosemid, bumetanid, azoseamid, ozolinone
Malaria prophylaxes	Quinine, chloroquine
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	Acetyl salicylic acid, ibuprofen, indomethacin, naproxen, phenylbutazone, sulindac
Antimicrobials	Chloramphenicol, colistin, erythromycin, minocycline, polymyxin B, vancomycin
Chelating agents	Deferoxamine
Arsenicals	Atoxyl, salvarsan
<i>Class of chemical</i>	<i>Examples</i>
Organic solvents	Styrene, toluene, <i>p</i> -xylene, ethylbenzene, chlorobenzene, trichloroethylene, <i>n</i> -hexane, <i>n</i> -heptane, carbon disulphide, solvent mixtures
Metals	Lead, mercury, organotins
Asphyxiants	Carbon monoxide, hydrogen cyanide, acrylonitrile, 3,3'-iminodipropionitrile
Other substances	Pesticides (organophosphates, paraquat, pyrethroids, hexachlorobenzene), polychlorinated biphenyls

Figura 3 – Exemplos de substâncias comprovadamente ototóxicas [7].

A exposição sonora, mesmo em intensidades mais moderadas ou intoxicação com substâncias químicas, podem exacerbar a perda auditiva associada à idade e levar à instalação precoce da presbiacusia devido à exaustão dos mecanismos compensatórios. Normalmente, o dano só é identificado anos após a exposição, sendo demasiado tarde para tomar medidas de prevenção. Por essa razão, o audiograma de tom puro não é considerado o teste mais indicado para *follow-up* auditivo, quer em contexto de exposição sonora ou de ototoxicidade [26].

Prevenção e tratamento

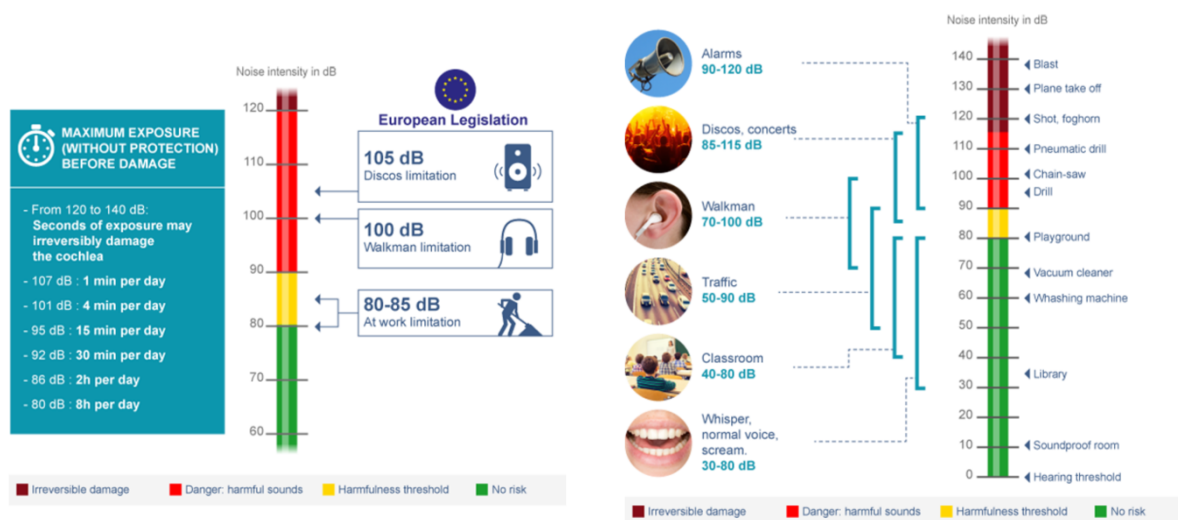
Tanto a prevenção como o tratamento acabam por sobrepor intervenções ao nível do estilo de vida, como do foro farmacológico.

Medidas não farmacológicas

Um dos métodos de prevenção passa por limitar a quantidade de ruído a que um trabalhador é exposto. Em Portugal, o decreto-lei n.º 182/2006, de 6 de setembro, define que não é permitida, em situação alguma, a exposição pessoal diária ou semanal de trabalhadores a níveis de ruído iguais ou superiores a 87 dB(A) ou a valores de pico iguais ou superiores a 140 dB(C), sendo estes valores definidos como os Valores Limite de Exposição (VLE) ao ruído, em cuja determinação se passa a considerar a atenuação dos protetores auditivos. [33].

Limitar ou até bloquear esta exposição é a melhor maneira de prevenir a surdez consequente; no entanto, se não é possível reduzir o nível de ruído produzido, por exemplo, os trabalhadores deverão usar protectores nos ouvidos. Apesar de esta ser uma estratégia eficaz, muitos não aderem ou não os usam de forma consistente [18], seja por desconforto (casos em que a utilização de dispositivos personalizados seria fulcral na adesão terapêutica) ou por afectar a capacidade de comunicação [9].

Apesar da limitação à exposição sonora estar regulada, há evidência sugestiva de que exposições entre 80 e 85dB podem contribuir nefastamente para a audição de trabalhadores mais susceptíveis. O risco aumenta a longo prazo em exposições acima dos 80dB e é ainda mais significativo se superar os 85 dB [19].



Figuras 4 e 5 – Relação entre exposição sonora e dano (imagens retiradas de [34]).

Dado a prevenção ser a medida mais eficaz, será sempre mais benéfico promover a importância desta junto da população mais jovem, que é submetida frequentemente a exposições tanto ocupacionais como recreacionais (mais especificamente, a música com volume elevado, seja em contexto social ou em dispositivos de música individuais). O conhecimento de que exposições excessivas podem causar surdez aparenta ser insuficiente para tomar medidas preventivas, uma vez que os estudantes universitários questionados mantinham comportamentos de risco, como a exposição sonora recreacional excessiva. A incitação à acção preventiva dependerá da percepção individual da própria susceptibilidade, da percepção de ameaça e da compreensão dos possíveis benefícios em prevenir, assim como um estímulo interno (ex.: sintomatologia associada) ou externo (ex.: campanhas de prevenção). Mais, será importante consciencializar que esta é uma doença insidiosa e que diversos episódios de diminuição auditiva temporária, mesmo em idade jovem, terão consequências permanentes no futuro, sem tratamento eficaz ainda existente [35]. Um pormenor interessante de partilhar será o facto de que o uso persistente de dispositivos pessoais de áudio durante mais de cinco anos pode causar alterações nas altas frequências (4kHz), evidentes até nas audiometrias de tom puro [3].

A OMS sugere diversas estratégias de protecção, como baixar o volume de modo a não haver necessidade de elevar a voz ou não desenvolver acufenos, usar protectores que permitam ouvir claramente, mas em volumes menores, monitorizar a exposição (existem aplicações em smartphones; apesar da precisão destas não ser a mais fidedigna e terem de ser usadas com atenção a este facto, pode incitar a uma maior consciência da doença), limitar o tempo de exposição e afastar-se de fontes nocivas [3].

Medidas farmacológicas

Por outro lado, a diversidade de mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta patologia permitirá intervenção farmacológica sobre diversos alvos. É necessário ter em conta que a maioria dos estudos feitos recorreram a experimentação animal e que existe ainda uma quantidade de informação muito limitada em relação à eficácia em humanos.

Anti-oxidantes

Em estudos feitos em animais, a glutathione (GSH), D-methionine, ebselen, resveratrol, ácido ascórbico e a coenzima Q10 solúvel em água atenuaram o efeito da surdez induzida por exposição sonora. Verificou-se que se se realizar tratamento até 3 dias após a

exposição é possível atenuar os efeitos, especialmente com agonistas dos receptores A1 de adenosina, ácido ferúlico, e D-metionina.

A NAC (N-acetilcisteína) é provavelmente a mais estudada. Em alguns estudos em humanos, mostrou efeitos protectores pré e pós exposição, mas noutros não demonstrou protecção. Num estudo feito em ambiente industrial, a diferença em TTS tornou-se evidente quando dividiam os participantes em grupos consoante os polimorfismos de glutathione S-transferase, pelo que esta terá potencial benefício em alguns genótipos (nulos tanto em GSTT1 e GSTM1). Outros estudos envolvendo trauma acústico em contexto militar mostraram uma melhor resolução dos sintomas após a exposição (tonturas, perda auditiva, cefaleias, perda de memória, distúrbios do sono e disfunção cognitiva num período de 7 dias). Apesar de em animais se verificar redução dos efeitos ototóxicos, a informação obtida em humanos é ainda limitada, mas admite-se potencialmente algum benefício nas variações de limiar [9].

Numa perspectiva de estudar o efeito dos níveis supra-fisiológicos de vitamina B12 em TTS em humanos, verificou-se que níveis até 10 vezes os normais providenciavam protecção significativa, apesar de não se conhecer através de que mecanismo.

Existe uma relação significativa entre a qualidade das nossas dietas e a nossa sensibilidade auditiva nas frequências mais elevadas, e há a sugestão de que dietas saudáveis beneficiam uma população exposta a maior intensidade sonora. Por exemplo, uma dieta rica em vitamina C revelou associação com melhores níveis auditivos; por outro lado, no mesmo estudo os resultados sugeriam que níveis elevados de vitamina D em população mais idosa relacionava-se com pior audição [36].

Torna-se mais evidente em relação ao suporte vitamínico. Vários estudos encontraram correlações positivas entre melhores limiares auditivos e toma de vitamina C, E, retinol (análogo da vitamina A), riboflavina (vitamina B2), niacina (vitamina B3) e também em dietas ricas em beta-caroteno, magnésio e licopeno (anti-oxidante carotenóide).

Deficiências vitamínicas podem agravar os efeitos da exposição sonora, como o de vitamina B12.

Vasodilatadores

A diminuição dos níveis de magnésio sérico reflecte-se na sua concentração intracelular e aumenta a permeabilidade da membrana. O aumento do cálcio intracelular consequente pode causar eventualmente depleção energética e por fim a morte das células

ciliadas. Por outro lado, a sua diminuição está também associada a vasoconstrição da circulação do ouvido interno [17].

Um estudo em recrutas militares chegou à conclusão de que a perda auditiva permanente estava negativamente correlacionada com os níveis de magnésio intracelular, e que a administração de magnésio oral tem potencial profilático, especialmente quando a protecção mecânica não é uma opção [37]. Num estudo diferente, verificou-se que em contexto de alterações temporárias, a recuperação da acuidade era acelerada após administração de magnésio, correlacionando estes efeitos positivamente com os valores séricos [17].

Homeostase do cálcio

Foi observado em animais que o bloqueio dos canais tipo L e tipo T terão algum efeito protector. No entanto, os estudos feitos não se focaram especificamente na sinaptopatía coclear que tem vindo cada vez mais a ser associada a este tipo de surdez [15]. A aplicação do inibidor da calcineurina, FK506 atenuou os efeitos em porquinhos-da-Índia, consistente com a contribuição de eventos mediados por cálcio [31].

Antagonistas do glutamato

Estudos feitos em animais demonstraram que um antagonista do glutamato reduziu o dano das dendrites por trauma subsequente. MK-801 (antagonista do receptor NDMA (*N-methyl-d-aspartate*)), demonstrou também alguma protecção, apesar de se desconhecer se esta protecção ocorre ao nível sináptico [15]. No contexto de vasoconstrição, deficiência em magnésio pode contribuir para libertação excessiva de glutamato e supra-estimulação de receptores NDMA no nervo auditivo [31].

Esteróides

No contexto de experimentação animal, tanto a administração directa de dexametasona no ouvido interno como a intravenosa de dehidro-epiandrosterona diminuíram o impacto da exposição sonora; no entanto, a janela terapêutica era bastante reduzida. Por outro lado, outro estudo não confirmou o benefício da dexametasona.

Apesar de não haver grupo placebo, num estudo feito em humanos em que a variável era o atraso na administração de prednisolona em relação ao momento do trauma, verificou-se que havia uma correlação entre este atraso e a melhoria dos limiares auditivos: havia uma

taxa de sucesso mais significativa se fosse administrada na primeira hora em vez de um dia depois [31].

Agentes anti-apoptóticos

O bloqueio de cascatas apoptóticas, como a MAPK-c-JNK *pathway* foi estudado em animais. Num estudo a administração local de um inibidor de JNK no ouvido interno demonstrou ter efeitos protectores; a administração na janela oval permitiu recuperação da audição quando dada em 12 horas após exposição.

Numa população humana exposta a fogo-de-artifício, administrou-se a AM-11, um ligando JNK anti-apoptótico, em doses diferentes às vítimas em menos de 24 horas da exposição, não havendo grupo placebo por questões éticas. Apesar de não se ter observado diferença na recuperação entre os dois grupos, julga-se que a recuperação em si excedeu as expectativas, com base em experiência clínica em pacientes anteriores não tratados. [31]

Neurotrofinas

Tanto a neurotrofina-3 (NT3) como o BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) são importantes na manutenção das sinapses do epitélio coclear e vestibular, respectivamente, durante o período embrionário [38]. O NT3, um factor de crescimento neuronal, contribui para a recuperação do número e da função das sinapses após trauma sonoro. Uma única aplicação de NT3 e BDNF na janela oval imediatamente após trauma acústico permitiu melhoria da audição e do número de sinapses [9]. Outro estudo em que foi aplicado apenas NT3 na janela oval em animais, suportava as mesmas conclusões [14].

Um estudo feito em modelos animais aponta para a possibilidade de a perda de sinapses ser reversível em casos de exposição com intensidade moderada. No entanto, esta era limitada às regiões da cóclea que respondia a sons de alta frequência, e provavelmente não possibilita a restauração da audição em casos que as células ciliares já tenham sido destruídas [39][38]. No entanto, entretém a hipótese de que possa promover sobrevivência neuronal a longo termo nos utilizadores de implantes cocleares. Apesar de vários factores tróficos, entre eles o BDNF e o NT3, promoverem a sobrevivência dos neurónios afectados, a evidência parece apontar para a necessidade de neurotrofinas específicas para promover a regeneração e recuperação da função das sinapses [38].

O GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*) revelou igualmente alguma protecção dose-dependente, assumindo-se que actua através da modulação da sinalização de cálcio ou através da redução de radicais livres [15].

Células estaminais

Num estudo feito em ratos, investigadores implantaram células estaminais neurais do epitélio olfactivo em tecido coclear, recorrendo a estimulação com IL-1 β , NGF (*nerve growth factor*), NT3 e NT4, e avaliaram os resultados através de ABR. Nos resultados obtidos, observaram que estas células não só haviam sobrevivido como também migrado em redor dos neurónios do gânglio espiral, permitindo a melhoria da surdez induzida por exposição sonora. Verificou-se que estas células produzem NGF e NT3, provavelmente contribuindo para a prevenção de dano neuronal. [40]

Por fim, se os sintomas forem muito severos, ou se não houver alternativas, alguns doentes acabam por recorrer a intervenção cirúrgica, através da implantação coclear eléctrica ou com estimulação electro-acústica-coclear [9].

Conclusão

Sendo o som algo a que estamos expostos diariamente, é inevitável que acabemos por sofrer, a longo prazo, algum grau de perda auditiva. Por outro lado, o facto de ser algo com que lidamos constantemente faz com que facilmente seja subestimado, tanto pela própria população, como pelos próprios profissionais de saúde.

Os estudos mais recentes têm demonstrado que o elo mais fraco não são as células ciliadas internas, mas sim as sinapses entre estas e as fibras nervosas aferentes, podendo ser afectadas mesmo na ausência de alteração permanente do limiar auditivo, especialmente ao nível das fibras de baixo SR, essenciais para a compreensão do discurso em ambientes ruidosos.

O facto de ser detectada apenas quando a maior parte do estrago ao nível do aparelho auditivo está feito e é já irreversível, constitui um dos grandes obstáculos desta doença, em parte porque não existe ainda um tratamento eficaz. Paralelamente, ainda estão em estudo métodos de detecção fidedignos que sejam úteis no diagnóstico precoce, que se tornou mais urgente à luz da descoberta do fenómeno de *Hidden Hearing Loss*, relacionado com a sinaptopatia descrita acima. Tornou-se óbvio que o audiograma é um método demasiado grosseiro e insuficiente para avaliar uma patologia que tem um carácter comportamental, insidioso e de natureza neuronal.

Não existe, até à data, tratamento. O método mais eficaz é a consciencialização e prevenção através da limitação à exposição excessiva ou pelo menos a protecção auditiva (sendo a mecânica, através de protectores auditivos, a mais capaz de prevenir os efeitos), ou possivelmente através de fármacos (apesar de muitos poucos estarem estudados em humanos, e da sua eficácia revelar-se limitada). A utilização de neurotrofinas e de células estaminais mostra-se promissora, especialmente tendo em conta a sinaptopatia ao nível coclear que, falhando a prevenção, permitiria regeneração sináptica; no entanto, actualmente apenas existem estudos em animais.

A informação da população, especialmente da mais jovem (que constitui o grupo etário onde a prevenção terá sempre mais impacto ao nível da qualidade de vida), será sempre a medida com maior hipótese de eficácia. Sendo esta uma doença insidiosa, que facilmente passa despercebida nas primeiras décadas de vida apesar de haver já dano auditivo, torna prioritária a instituição de medidas de consciencialização acerca das consequências a curto e longo prazo de modo a incentivar a auto-protecção, tal como dos sinais de alarme e medidas passíveis de serem tomadas tanto em contexto ocupacional como social ou recreacional. É importante chamar à atenção de que esta não é uma doença apenas ligada à idade, e que os

seus efeitos são cumulativos e incapacitantes, tendo uma repercussão desmedida na qualidade de vida.

Por outro lado, um detalhe que passará ainda mais despercebido é o efeito sinérgico que a exposição sonora tem com algumas substâncias químicas, algumas de carácter ocupacional e outras de estilo de vida, como o tabaco. A consciencialização deste facto, assim como a promoção de uma dieta mais saudável, pode incitar a uma maior protecção, não só a nível auditivo, como da saúde em geral.

Agradecimentos

À minha família, pelo apoio incansável e por sempre acreditarem em mim.

Aos meus amigos, pelos momentos e desafios que partilhamos e por estarem sempre ao meu lado.

Ao Dr. Marco Simão e ao Prof. Dr. Óscar Dias, pela disponibilidade e amabilidade, e orientação preciosa.

Bibliografia

- [1] P. M. Rabinowitz, "Noise-induced hearing loss," *Am. Fam. Physician*, vol. 61, no. 9, pp. 2759–27560, 2000.
- [2] M. Basner, W. Babisch, A. Davis, M. Brink, C. Clark, S. Janssen, and S. Stansfeld, "Auditory and non-auditory effects of noise on health," *Lancet*, vol. 383, no. 9925, pp. 1325–1332, 2014.
- [3] W. H. Organization, "Hearing loss due to recreational exposure to loud sounds: A review," 2015.
- [4] D. I. Nelson, R. Y. Nelson, M. Concha-Barrientos, and M. Fingerhut, "The global burden of occupational noise-induced hearing loss," *Am. J. Ind. Med.*, vol. 48, no. 6, pp. 446–458, 2005.
- [5] W. H. Organization, "Deafness - Facts in Pictures," 2018. [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/facts-in-pictures/detail/deafness>.
- [6] A. Kurabi, E. M. Keithley, G. D. Housley, A. F. Ryan, and A. C. Y. Wong, "Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss," *Hear. Res.*, vol. 349, pp. 129–137, 2017.
- [7] A.-C. Johnson and T. C. Morata, "Occupational exposure to chemicals and hearing impairment," 2010.
- [8] W. H. Organization, "Deafness and hearing loss." [Online]. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss>. [Accessed: 09-Mar-2019].
- [9] T. N. Le, L. V. Straatman, J. Lea, and B. Westerberg, "Current insights in noise-induced hearing loss: a literature review of the underlying mechanism, pathophysiology, asymmetry, and management options," *J. Otolaryngol. - Head Neck Surg.*, vol. 46, no. 1, pp. 1–15, 2017.
- [10] M. C. Liberman and S. G. Kujawa, "Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: Manifestations and mechanisms," *Hear. Res.*, vol. 349, pp. 138–147, 2017.
- [11] S. G. Kujawa and M. C. Liberman, "Synaptopathy in the noise-exposed and aging cochlea: Primary neural degeneration in acquired sensorineural hearing loss," *Hear. Res.*, vol. 330, pp. 191–199, 2015.
- [12] S. G. Kujawa and M. C. Liberman, "Adding Insult to Injury: Cochlear Nerve Degeneration after 'Temporary' Noise-Induced Hearing Loss," *J. Neurosci.*, vol. 29, no. 45, pp. 14077–14085, 2009.

- [13] M. J. Epstein, S. S. Cleveland, M. C. Liberman, S. F. Maison, and H. Wang, “Toward a Differential Diagnosis of Hidden Hearing Loss in Humans,” *PLoS One*, vol. 11, no. 9, p. e0162726, 2016.
- [14] J. Suzuki, G. Corfas, and M. C. Liberman, “Round-window delivery of neurotrophin 3 regenerates cochlear synapses after acoustic overexposure,” *Sci. Rep.*, vol. 6, no. January, pp. 1–11, 2016.
- [15] M. Kobel, C. G. Le Prell, J. Liu, J. W. Hawks, and J. Bao, “Noise-induced cochlear synaptopathy: Past findings and future studies,” *Hear. Res.*, vol. 349, pp. 148–154, 2017.
- [16] G. Plack, C.J., Barker, D. and Prendergast, “Perceptual consequences of ‘hidden’ hearing loss,” *Trends Hear.*, vol. 18, 2014.
- [17] J. Attias, S. Sapir, I. Bresloff, I. Reshef-Haran, and H. Ising, “Reduction in noise-induced temporary threshold shift in humans following oral magnesium intake,” *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.*, vol. 29, no. 6, pp. 635–641, 2004.
- [18] O. Hong, M. J. Kerr, G. L. Poling, and S. Dhar, “Understanding and preventing noise-induced hearing loss,” *Disease-a-Month*, vol. 59, no. 4, pp. 110–118, 2013.
- [19] R. Mirza, D. Kirschner, R. Dobie, J. Crawford, and A. T. F. on O. H. Loss, “Occupational noise-induced hearing loss,” *J. Occup. Environ. Med.*, vol. 60, no. 9, pp. e498–e501, 2018.
- [20] R. R. Coles, M. E. Lutman, and J. T. Buffin, “Guidelines on the diagnosis of noise-induced hearing loss for medicolegal purposes,” *Clin Otolaryngol*, vol. 25, no. 4, pp. 264–273, 2000.
- [21] L. Shi, Y. Chang, X. Li, S. J. Aiken, L. Liu, and J. Wang, “Coding deficits in noise-induced hidden hearing loss may stem from incomplete repair of ribbon synapses in the cochlea,” *Front. Neurosci.*, vol. 10, no. MAY, pp. 1–6, 2016.
- [22] L. D. Liberman and M. C. Liberman, “Dynamics of cochlear synaptopathy after acoustic overexposure,” *JARO - J. Assoc. Res. Otolaryngol.*, vol. 16, no. 2, pp. 205–219, 2015.
- [23] R. Schaette and D. McAlpine, “Tinnitus with a Normal Audiogram: Physiological Evidence for Hidden Hearing Loss and Computational Model,” *J. Neurosci.*, vol. 31, no. 38, pp. 13452–13457, 2011.
- [24] H. M. Bharadwaj, H. Goldberg, M. C. Liberman, S. Verhulst, G. Mehraei, A. E. Hickox, and B. G. Shinn-Cunningham, “Auditory Brainstem Response Latency in Noise as a Marker of Cochlear Synaptopathy,” *J. Neurosci.*, vol. 36, no. 13, pp. 3755–

- 3764, 2016.
- [25] H. M. Bharadwaj, S. Verhulst, L. Shaheen, M. C. Liberman, and B. G. Shinn-Cunningham, "Cochlear neuropathy and the coding of supra-threshold sound," *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 8, no. February, pp. 1–18, 2014.
 - [26] P. Campo, T. C. Morata, and O. Hong, "Chemical exposure and hearing loss," *Disease-a-Month*, vol. 59, no. 4, pp. 119–138, 2013.
 - [27] E. Campo, P., Maguin, K., Gabriel, S., Möller, A., Nies, E., Solé, M.D. and Toppila, "Combined exposure to noise and ototoxic," *Luxemb. Eur. Agency Saf. Heal. Work*, 2009.
 - [28] M. Pawlaczyk-Luszczynska, M. Sliwinska-Kowalska, M. Fiszer, P. Kotylo, E. Zamyslowska-Szmytko, W. Szymczak, and W. Wesolowski, "Exacerbation of noise-induced hearing loss by co-exposure to workplace chemicals," *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, vol. 19, no. 3, pp. 547–553, 2005.
 - [29] P. Campo, K. Maguin, S. Gabriel, A. Moller, M. Dolores, and E. Toppila, *Combined exposure to noise and ototoxic substances*. 2009.
 - [30] Y. Zhao, L. Tao, R. Davis, N. Heyer, Q. Yang, W. Qiu, N. Li, L. Zhu, H. Zhang, and L. Zeng, "Effect of cigarette smoking on noise-induced hearing loss in workers exposed to occupational noise in China," *Noise Heal.*, vol. 15, no. 62, p. 67, 2013.
 - [31] S. H. Sha and J. Schacht, "Emerging therapeutic interventions against noise-induced hearing loss," *Expert Opin. Investig. Drugs*, vol. 26, no. 1, pp. 85–96, 2017.
 - [32] S. Ferrite and V. Santana, "Joint effects of smoking, noise exposure and age on hearing loss," *Occup. Med. (Chic. Ill.)*, vol. 55, no. 1, pp. 48–53, 2005.
 - [33] Associação Portuguesa de Segurança, "O Ruído no Local de Trabalho." [Online]. Available: <https://www.apsei.org.pt/areas-de-atuacao/seguranca-no-trabalho/o-ruído-no-local-de-trabalho/>. [Accessed: 09-Mar-2019].
 - [34] M. Camilleri, J. Ducourneau, and R. Pujol, "Noise : Watch Out Danger : Protection," 2017. [Online]. Available: <http://www.cochlea.org/en/noise>.
 - [35] V. W. Rawool and L. A. Colligon-Wayne, "Auditory lifestyles and beliefs related to hearing loss among college students in the USA," vol. 10, no. 38, pp. 1–10, 2008.
 - [36] K. Ju Wan, C. Hyun Seung, K. Kyubo, and C. Jae Young, "Dietary vitamin intake correlates with hearing thresholds in the older population: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 99, no. 6, p. 1407–1413 7p, 2014.
 - [37] J. Attias, G. Weisz, S. Almog, A. Shahar, M. Wiener, Z. Joachims, A. Netzer, H. Ising,

- E. Rebentisch, and T. Guenther, “Oral magnesium intake reduces permanent hearing loss induced by noise exposure,” *Am. J. Otolaryngol. - Head Neck Med. Surg.*, vol. 15, no. 1, pp. 26–32, 1994.
- [38] G. Wan, M. E. Gómez-Casati, A. R. Gigliello, M. Charles Liberman, and G. Corfas, “Neurotrophin-3 regulates ribbon synapse density in the cochlea and induces synapse regeneration after acoustic trauma,” *Elife*, vol. 2014–Octob, pp. 1–35, 2014.
- [39] L. L. Cunningham and D. L. Tucci, “Restoring Synaptic Connections in the Inner Ear after Noise Damage,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 2, pp. 181–182, 2015.
- [40] Y. P. Xu, X. D. Shan, Y. Y. Liu, Y. Pu, C. Y. Wang, Q. L. Tao, Y. Deng, Y. Cheng, and J. P. Fan, “Olfactory epithelium neural stem cell implantation restores noise-induced hearing loss in rats,” *Neurosci. Lett.*, vol. 616, pp. 19–25, 2016.